대한내과학회지 : 제 57 권 제 3 호 1999

일차성 남성 골다공증의 원인 및 임상적 특성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 인하대학교 의과대학 예방의학교실*

김미경 · 장준호 · 남재현 · 안철우 · 송영득
이용호* · 임승길 · 이현철 · 허갑범

=Abstract=

Clinical characteristics and causes of primary male osteoporosis in Korea

Mi-Kyung Kim, M.D., Jun-Ho Jang, M.D., Jae-Hyun Nam, M.D.
Chul-Woo Ahn, M.D., Young-Duk Song, M.D., Yong-Ho Lee, M.D.*
Sung-Kil Lim, M.D., Hyun-Chul Lee, M.D., and Kap-Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University ,Seoul,
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea*

Backgorund : Osteoporosis in men has recently been recognized as an important public health problem. In women, pathophysiology, risk factors, etiology and treatment of osteoporosis have become well defined. However, less information has been availabe concerning men until now. Male osteoporosis has been known to be associated with drugs and diseases that threaten bone health. However, the causes of male osteoporosis are not apparent in some instances. This study was designed to evaluate the clinical characteristics and causes of primary osteoporosis in Korean men.

Methods : The BMD was measured with DEXA in 327 healthy adult Korean men who were employed by the same company in Seoul. Among them, we studied 20 patients who visited the department of internal medicine at Yonsei University Medical Center for evaluation of osteoporosis. Osteoporosis was defined by WHO criteria for women. We performed history taking, physical examination, nutritional assessment and laboratory examination.

Results : The mean age of patients was 52 years. None of them have taken corticosteroid or any other medicine. None of them had suffered from any other medical illness. The mean BMI was 22.1 kg/m2 and the values of 7 patients were less than the age-matched normal value of healthy Korean men. Six patients were current smokers and there were no heavy drinkers. Urinary calcium excretion was elevated in 5 patients and dietary calcium intake was less than 400mg/day in 4 patients. Vitamin D deficiency, as evidenced by serum 25(OH) D levels below 12 ng/mL, was detected in 2 patients, however, subclinical hypovitaminosis D (below 20 ng/mL) was observed in 8 patients. Serum free testosterone levels below normal value were observed in 5 patients. The mean serum IGF-I level was 183.7 ng/mL and that was lower than for normal Korean men. Lower IGF-I levels than age-matched normal values were observed in 5 patients.

Conclusion : The clinical characteristics of Korean male osteroporosis were heterogenous in many aspects of its features. Several factors could be suggested as possible causes of idiopathic male osteoporosis. Men with osteoporosis in this study revealed low BMI(7 patients), family history of osteoporosis(1 patient), low calcium intake(4 patients), hypercalciuria(5 patients), Vitamin D deficiency(2 patients), subclinical hypovitaminosis D(8 patients), testosterone deficiency (5 patients) and low IGF-I level(5 patients). Multiple causes of osteoporosis were found in 6 patients. (Korean J Med 57:304-312, 1999)

Key Words : Male osteoporosis, Cause of primary osteoporosis, Heterogenous

• 접 수 : 1999년 2월 24일
• 통 과 : 1999년 6월 15일
• 교신저자 : 임승길, 서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세의료원 내과학교실(120-752)
E-mail : lsk@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

골다공증은 여성만의 질환으로 생각되어 왔으나, 최근의 여러 역학 연구들에서 골다공증에 의한 골절이 남성에서도 적지 않게 발생함이 밝혀져[1-3] 남성 골다공증도 중요한 질환으로 새롭게 인식되고 있다. 1990년의 한 역학 연구에서는 전세계적으로 166만 건의 대퇴부 골절이 발생했고, 그 중 약 30%가 남성에서 발생된 골절이며[3] 2025년에는 여성을 제외한 남성에서만도 그 빈도가 120만건에 달할 것으로 추산되었다. 척추 골절도 남성에게 드물다고 알려져 왔으나 최근 연구에 의하면 중년층에서 일어나는 비외상성 척추 골절의 20%가 남성에서 발생하는 것으로 보고되었다[4]. 게다가 남성의 고령 인구도 점차 증가하고, 골절의 빈도가 증가하는 추세이며, 대퇴부 골절후에는 오히려 남성에서 사망률이 더 높아[1,5,6] 활동량이 많은 남성에서의 골다공증은 공중 보건학적으로 매우 중요하다 하겠다.

남성의 뼈는 여성과 몇가지 차이점이 있다. 남성은 여성보다 최대 골량이 많고 뼈의 크기도 더 크다[5,6]. 연령에 따른 골소실도 남성에서는 골외막의 보상 작용이 더 크고 골내막에서의 골흡수는 더 적어[5,6] 전체적으로 여성보다 골의 소실이 적다. 미국의 한 연구 보고에 의하면 70세 남성에서 대퇴 경부와 Ward삼각주의 골밀도는 20세 남성과 비교하여 각각 21%, 34%의 소실을 보였으나 척골의 경우에는 단지 8%의 소실을 보였으며, 척추에서도 10년에 1%의 골밀도 감소를 보여 여성보다 훨씬 적은 정도의 골소실을 나타내었다[10]. 여성의 골소실은 폐경기 이후 초기에는 급격하고 일정 기간 후에는 서서히 진행되지만, 남성에서는 초기의 급격한 골소실 시기 없이 계속 서서히 골소실이 진행된다. 그러므로 남성 골다공증은 여성 골다공증과는 역학 및 병인 등 여러가지 측면에서 차이가 날 것으로 사료되지만 아직 병인, 치료법은 물론 명확한 진단기준조차 확립되지 못한 실정이었으나, 최근에 이르러서는 남성 골다공증에 대한 관심이 높아지면서 병인 규명을 포함한 여러가지 연구들이 진행되고 있다.

남성 골다공증은 원인이 비교적 명확한 이차성 골다공증과 원인이 불명확한 일차성 골다공증으로 분류되는데, 이차성 골다공증의 원인으로는 성선 기능 저하증, 낮은 BMI(body mass index, weight(kg)/height(m)2) , 흡연, 알코올 과다 섭취, 스테로이드 사용, 육체적 저활동 등이 밝혀졌으나 남성 골다공증의 약 40%에서는 그 원인이 명확하지 않아 일차성 골다공증이라 한다[6,7]. 여성 골다공증과 비교해 볼 때, 남성 골다공증은 이차성 골다공증의 빈도가 높아 원인 규명 및 이에 따른 적절한 치료의 중요성이 더 강조되어 서구에서는 남성 골다공증의 원인규명을 위한 연구가 매우 활발히 이루어지고 있다[1,2,6,7]. 최근에는 한발 더 나아가 아직까지 원인이 알려지지 않았던 일차성 남성 골다공증의 원인 및 병인 규명에 관한 연구들[2,7,8,16,22-24] 에도 많은 노력이 경주되고 있으나, 우리나라에서는 남성 골다공증에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 흔한 이차성 원인이 배제된 일차성 남성 골다공증 환자들을 대상으로 골다공증의 원인 및 임상적 특성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 1월부터 1998년 8월까지 신체적 건강이 중요시되는 서울의 한 기관에서, 327명의 남성을 대상으로 요추부, 대퇴경부, Ward 삼각주 등에서 골밀도 검사를 시행하였다. 그 중 한 부위 이상에서 T score가 -2.5이하로 남성 골다공증이 의심되어 연세의대 내분비 내과로 의뢰된 20예의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

모든 환자들은 이학적 검사를 시행하고 체중, 키를 측정하였고 문진을 통하여 가족력, 과거력, 흡연력, 알코올 섭취량, 운동량을 조사하였다. 영양 상태, 일일 섭취열량, 칼슘 섭취량등은 24시간 회상법으로 평가하였다.

Table 1. Characteristics of subjects

Parameter	Mean S.D.	Range
Age(years)	52.0±9.5	27 - 70
BMI(kg/m2)	22.1±2.4	17.3 - 25.6
Daily calcium intake(mg/day)	621.0±284.0	196.4 - 1075.0
24hr urine calcium (mg/day)	209.8±78.4	87.0 - 364.8
Serum 25(OH) D (ng/ml)	24.0±11.6	10.3 - 54.3
Serum free testosterone(pg/ml)	14.5±5.7	5.5 - 26.9
Serum IGF-I (ng/ml)	183.7±70.5	78.8 - 398.6
L2-L4 BMD (g/cm2)	0.780±0.123	0.529 - 0.996
Femur neck BMD (g/cm2)	0.720±0.096	0.504 - 0.874
Femur ward's triangle BMD (g/cm2)	0.560±0.105	0.358 - 0.677

골밀도는 이중 에너지 방사선 흡수 계측기(Hologic QDR-1000)를 이용하여 요추부, 대퇴 경부, Ward 삼각주, 대퇴골 전자부 등에서 측정하였고 골절 유무를 알기 위해 흉추와 요추의 측면 방사선 촬영을 하였다. 일반 생화학 검사를 시행하였고 24 시간 소변 칼슘 배설량 등을 측정하였다. 방사면역측정법으로 혈중free testosterone (Coh-A-count free testosterone kit, Diagnostic products Co., Los Angeles, USA), 혈중 25(OH) D농도 (25(OH)D 125-I RIA kit, INCstar, USA), 혈중 IGF-I Insulin-like growth factor I; Active IGF-I with extraction kit, Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA) 농도, 소변내 deoxypyridinoline (GammaBCT DPD RIA kit ,Immunodiagnostic systems, Boldon, UK) 농도를 측정하였고, 혈중 Osteocalcin (ELSA-OSTEO kit, CIS bio international, France) 농도는 효소면역측정법을 이용하여 측정하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 양상

환자들은 평소 건강하게 사회 활동을 하고 있었던 남성으로서 평균 연령은 52세로 27세에서 70세까지의 분포를 보였으며(Table 1), 20예중 15예가 50대였다. 환자들의 요추부 평균 골밀도는 0.780 g/cm2 이고 T score는 -3.1 이었다. 대퇴부 경부의 평균 골밀도는 0.720 g/cm2 로 T score 는 -2.2 이었고 대퇴의 Ward 삼각주는 평균 골밀도 0.560 g/cm2, T score 는 -2.3 이었다 (Table 1).

환자들 중 스테로이드나 다른 약물을 복용하고 있는 기왕력은 없었으며 골절의 과거력이나 현재 골절의 증거도 없었다. 이학적 검사상 특이 사항은 없었고 당뇨병, 고혈압, 간질환, 갑상선 질환, 위장관계 질환, 위절제 수술력, 만성 폐색성 폐질환, 반신 마비등의 과거력은 없었다. 환자들 중에 경미한 요통외에는 특별한 증상을 호소하는 예는 없었고 다른 동반질환을 의심할 만한 징후도 관찰되지 않았다.

BMI의 평균은 22.1 kg/m2 로(Table 1) 1996년 보고된[13] 한국 남성의 평균치인 23.5 kg/m2보다 낮았고 20대, 30대, 40대, 50대, 60대 각각의 연령별 평균치인 21.9 kg/m2, 23.3 kg/m2, 23.6 kg/m2, 23.8 kg/m2, 23.6 kg/m2 보다 10 % 이상 낮은 사람은 7예였다.

흡연력은 현재 20 pack year 이상인 환자가 20예중 6예였고 하루에 알코올 60g 이상 섭취하는 사람은 없었다. 가족력상 어머니가 골다공증인 예가 1예 있었다.

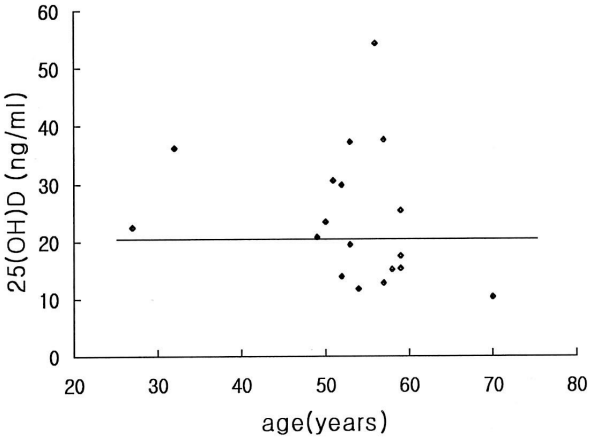

Figure 1. Serum 25(OH)D levels in subjects with osteoporosis.

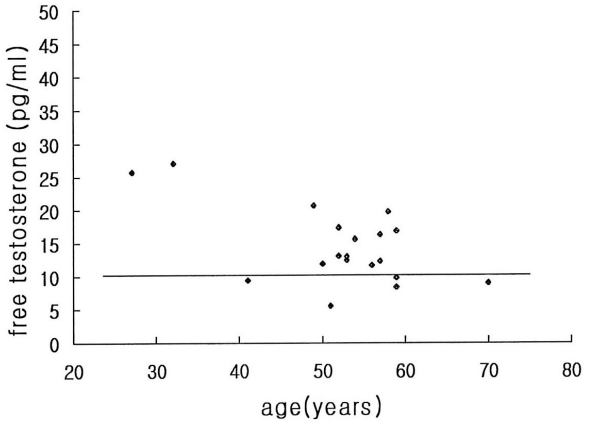

Figure 2. Serum free testosterone levels in subjects with osteoporosis.

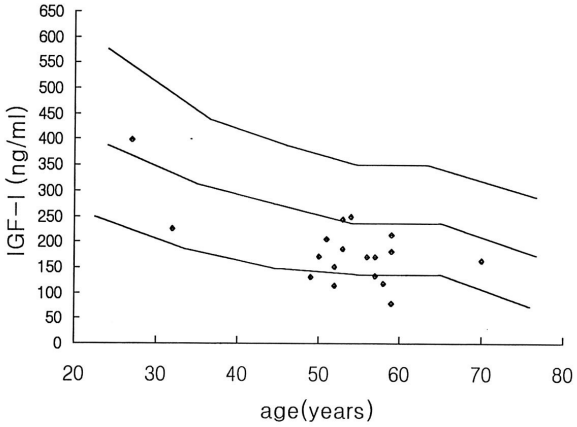

Figure 3. Serum IGF-I levels in subjects with osteoporosis. The data points were shown in relationship to the age specific mean ±2SD for serum IGF-I level of Korean men.

환자들의 칼슘 섭취량은 일일 평균 621 mg이었고 (Table 1) 이 중 400 mg이하로 섭취하는 사람은 4예였다. 24시간 소변의 칼슘배설량이 하루에 250 mg이상인 사람은5예로서 이들의 일일 칼슘섭취량은 5예 모두 800 mg이하였다(Table 1).

혈중 25(OH) D의 평균값은 24.0 ng/ml로(Table 1), 결핍 기준인 12.0 ng/ml미만인 사람은 2예였고 환자 20예중 8예가 활성형 vitamin D으로 전환될 수 있는 충분한 25(OH) D의 수치인 20.0 ng/ml보다 낮은 값을 보였다(Figure 1).

혈중 free testosterone 농도의 평균치는 14.5 pg/ml였고(Table 1), 50세 이전과 50세 이후 각각 정상 범위의 최저가인 12.4 pg/ml, 10.8 pg/ml보다 낮은 수치를 가진 예는 5 예였고 가장 낮은 수치를 보인 경우는 5.5 pg/ml였다(Figure 2).

혈중 IGF-I 농도는 평균 183.7 ng/ml로(Table 1) 1994년에 보고된[24] 한국인 정상 남성의 혈중 IGF-I 의 평균치인 277.0 ng/ml보다 낮았으며, 대상 환자의 14예에서 각각의 연령별 평균치인 20대의 368.5 ng/ml, 30대의 298.5 ng/ml, 40대의 259.4 ng/ml, 50대의 230.5 ng/ml, 60대의 234.2 ng/ml 보다 낮게 측정되었다. 위 논문의 저자로부터 얻은 한국인 성인 남성의 혈중 IGF-I 의 연령별 2SD 와 비교하여 볼 때 12예의 수치가 정상범위내에서 낮은 영역에 있었고, 그 중 5예에서는 정상치보다 낮은 수치가 관찰되었다(Figure 3).

혈중 osteocalcin 농도의 평균 수치는 19.6 ng/ ml 로 연령별 평균치보다 증가된 경우는 11예였다. 소변의 Dehydroxyproline/Cr 검사를 시행한 15예의 평균값은 4.65 nM/mg Cr 이었고 남성의 정상범위보다 증가된 예는 1예 있었다.

2. 남성 골다공증의 원인별 분석

총 20예의 환자 중 스테로이드나 약물을 복용하는 경우는 없었으며, 골다공증에 영향을 줄 수 있는 다른 질환을 가진 경우도 없었다. 대상 환자들 중에서 BMI가 낮은 경우는 7예, 골다공증의 가족력이 있는 경우는 1예 있었고, 일일 칼슘 섭취량이 적은 경우는 4예, 일일 소변의 칼슘 배설량이 많은 경우는 5예였으며, Vitamin D 결핍이 2예, 혈중free testosterone 수치가 낮은 경우가 5예, 혈중 IGF-I 수치가 정상보다 낮은 경우는 5예였다. 이 중 두 가지 이상의 원인 요소를 가진 사람은 6예였고, 원인 요소를 밝히지 못한 경우는 3예였다.

고 안

골다공증이 여성에서만 중요한 질환으로 알려졌으나, 고령 인구의 증가, 여성보다 상대적으로 많은 활동량, 남성 골절 빈도의 증가 추세와 골절 후 높은 사망률 때문에 비록 그 빈도는 여성보다 적지만 남성에서의 골다공증도 아주 중요한 질환으로 새롭게 인식되어지고 있다. 그러나 아직까지 남성 골다공증에 대한 연구가 충분하지 않아 병인조차 확립되지 못했으나 최근에는 서구를 중심으로 남성 골다공증에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 남성에서의 골다공증은 매우 다양한 병인이 복합적으로 작용하는 질환으로서 뚜렷한 원인을 밝힐 수 있는 이차성 골다공증이 60 %이며[1,2,5], 그 원인으

로는 성선 기능 저하증, 스테로이드 사용, 알코올 과다 섭취, 흡연, 위장관의 질환, 육체적 저활동, 항경련제등의 약제 사용 등이 있다. 반면에 특별한 원인을 규명할 수 없는 경우를 일차성 골다공증이라고 하는데 전체 남성 골다공증 환자의 약 40 %에 이른다고 한다[1,2,5-7]. 본 연구에서는 직업의 특성상 구성원이 신체적으로 매우 건강해야만 하는 한 집단을 모집단으로, 골다공증의 원인으로 흔히 알려진 이차적 원인인 스테로이드나 다른 약제의 사용, 알코올 과다 섭취, 다른 내과적 질환 등을 최대한 배제한 후 이들을 대상으로 일차성 남성 골다공증의 원인과 임상 양상을 중점적으로 연구하고자 하였다.

남성에서 골다공증의 진단기준은 활동량이 더 많고 골절에 따른 사망률이 높아 여성보다 더 엄격하게 정하자는 주장도 있으나[2,5,6] 아직까지 골다공증의 기준에 관한 확실한 의견의 일치가 이루어지지는 못한 실정이라[2] 본 연구에서는 WHO가 정한 여성에서의 진단기준을 그대로 적용하였다. 본 연구 대상 환자들의 요추부 평균 골밀도는 0.780 g/cm2 이고 T score 는 -3.1 이었다. 대퇴부 경부의 평균 골밀도는 0.720 g/cm2 로 T score 는 -2.2 이었고 대퇴의 Ward 삼각주는 평균 골밀도 0.560 g/cm2, T score 는 -2.3 이었다.

본 연구 대상 환자들의 평균 연령은 52세로, 27세에서 70세까지의 분포를 보였으며 20예중 15예가 50대였다. 골다공증의 병인으로 제시되는 나이에 따른 골소실은 남성에서도 관찰되지만[1,4,8], 일차성 골다공증 환자의 연령 분포는 광범위하여 20대에서 80대까지 포함하므로 실제로 순수한 일차성 골다공증과 노년성 골다공증을 명확하게 구분하기는 매우 어렵고 중복되는 양상을 보인다[5]. 본 연구는 대상 환자들의 숫자가 적고 연령에 따른 분포가 고르지 못해 연령과 골밀도의 상관관계는 규명할 수 없었지만, 많은 예가 50대였고 20예중 19예가 60세 미만으로, 남성에서 골밀도 감소가 현저하고 골절 빈도가 크게 늘어난다고 알려진 70대[2,5]보다 비교적 젊어, 대상 환자들의 골다공증에 미치는 연령의 효과는 그리 크지 않았으리라 사료된다.

본 연구에서 환자들의 평균BMI 는 22.1 kg/m2 로 1996년에 보고된[9] 한국 남성의 평균치인 23.5 kg/m2보다 낮았다. 실제로 골밀도를 감소시키는 BMI의 기준은 아직 확립되지 않았지만, 본 연구 대상 환자중에는 연령별 평균치보다 10 % 이상 낮은 경우는 7예였다. 저체중이 남성에서도 골밀도를 감소시키고, 고령의 남성에서는 체중의 감소가 더 많은 골소실을 야기할 수 있다[2,5,10,11]. 건강한 백인 남성을 대상으로 한 연구에서는 BMI와 요추 골밀도, 대퇴 전자부는 의미있는 상관관계를 보인다고 하였으며 체중이 10 kg 증가할 때마다 요추부 골밀도는 4 % 씩 증가한다고 보고하였다[10]. 본 연구에서도 다른 원인 요소없이 BMI만 낮은 경우는 2예 있었지만 대상 환자군의 숫자가 통계적 유의성을 검증할 만큼 크지 않기 때문에 정확한 인과 관계는 규명할 수 없었다.

본 연구 대상 환자들의 흡연력은 2예에서 각각 10, 15 pack years 였고 4예에서 20 pack years, 2 예에서 25 pack years 였다. 흡연이 남성 골다공증과 관련있다는 보고는 있지만 골밀도에 영향을 미치는 정확한 흡연량에 대한 기준은 아직 확립되지 않았고[5], 남성 골다공증에 대한 한 연구에서는 흡연이 골절에 미치는 상대 위험도는 음주를 보정한 후 0.7 정도에 그쳤고 또 다른 연구에서는 연령과 체중을 보정한 후 453명의 남성에서 흡연과 골밀도는 연관이 없다고 보고하였다[5]. 또한 본 연구 대상 환자들의 흡연력은, 남성 골다공증의 위험 인자를 연구한 외국 보고에서[12] 골다공증군의 평균 흡연력이었던 50.7 pack years 이나 흡연과 골밀도의 상관관계를 보고자 했던 쌍둥이 연구에서의[13] 흡연자와 비흡연자의 평균 차이가 35 pack years 이었던 것을 고려할 때 그보다 적었고, 우리나라에서처럼 흡연 인구가 많은 곳에서 이 정도의 흡연량이 특별한 골다공증의 원인 인자로 작용할 수 있을지 의문이라, 이러한 환자들을 일차성 남성 골다공증에서 완전히 제외할 수는 없었으며 이에 대해서는 더 연구가 되어야 할 것으로 생각되었다.

고칼슘뇨증의 기준은 보고자마다 다르나[1,8,14,15], 본 연구에서는 24시간 소변의 칼슘배설량을 250 mg 이상으로 하였을 때 고칼슘뇨증의 기준에 합당한 예는 20예중 5예였으나, 24시간 소변의 Ca/Cr 비율이 0.3 이상인 예는 1예에 불과하였다. 연구 대상 환자 중 고칼슘뇨증이 관찰된 예의 일일 칼슘 섭취량은 모두 800mg 이하였고 혈중 크레아틴은 정상이었고 신장이나 요로계 결석 환자는 없었다. 서구의 보고에 의하면 일차성 남성 골다공증 환자의 많은 비율에서 고칼슘뇨증이 관찰되어[1,6,7] 일차성 골다공증 환자의 50 %이상에서 관찰되었다는 보고도 있다[5,6]. 또 고칼슘뇨증이 동반된 신장 결석 환자에서 골밀도가 감소하고, 고칼슘뇨증이 남성에서 여성의 2

배라는 보고와[5,14] 평균 연령이 50세로 비교적 젊은 16예의 남성 골다공증 환자에서 9예가 다른 특별한 원인없이 고칼슘뇨증만 관찰된 보고도 있어[5,6,15] 고칼슘뇨증이 남성 골다공증의 중요한 원인의 하나로 알려졌지만, 본 연구에서 고칼슘뇨증의 빈도는 비교적 낮았다.

남성 골다공증 환자에서도 혈중 Vitamin D수치가 정상의 하한치인 '불현성 저비타민 D 증' 이 골다공증의 원인이 될 뿐만 아니라[5,8,16,17] 대퇴부 골절의 예측 인자라고 한다[17]. 충분한 1,25(OH)2 D 의 체내 생성을 위해서 25(OH)D의 혈중값이 50 nmol/L (20 ng/ml) 이상은 되어야 하는데[5,17], 혈중 25(OH)D 수치가 12.0 ng/ml 미만인 Vitamin D 결핍은 본 연구 대상 중에서 2예였지만, 20예중 8예에서 혈중 25(OH)D 수치가 20 ng/ml미만으로 측정되어 불현성 저비타민 D증을 남성 골다공증의 원인 요소로 추정할 수 있었다. 비록 본 연구에서 비타민 D 혈중값의 계절적 요인을 고려하여 수회에 걸쳐 측정하거나 골연화증 등 다른 질환을 배제하기 위한 골 조직 생검을 시행하지는 못했지만, 우리나라가 비교적 위도가 높은 지역에 위치하고 사계절이 뚜렷하며, 외국인들처럼 일광욕을 즐기는 사람은 적어 남성에서도 여성과 마찬가지로 비타민 D 의 결핍에 쉽게 노출되어 있음을 알 수 있었다. 따라서 향후 일반인을 대상으로 한 적절한 예방 대책이 요구된다 하겠다.

여성과는 달리 남성호르몬은 어느 시점에서 급격히 감소하지는 않지만 나이가 들수록 서서히 감소하는 경향을 보인다. 일부 보고에 의하면 일차성 남성 골다공증 환자에서는 남성 호르몬이 대조군과 비교해 의미있게 감소하고[18,19] 골절 위험도와 밀접한 상관 관계를 보여준다고 한다[19,20]. 본 연구에서는 Sex hormone binding globulin의 영향을 배제하기 위해 혈중 free testosterone을 측정하였는데 혈중 free testosterone 이 정상범위보다 낮은 예가 5예 있지만 남성 호르몬 결핍 기준인 5 pg/ml[16]보다 낮은 예는 없어 상대적인 남성 호르몬 저하증만이 관찰되었다. 그러나 최근 성선 기능 저하증 환자들[18]뿐만 아니라 free testosterone이 12 pg/ml 이상으로 성선기능이 정상인 남성 골다공증 환자에게도 남성 호르몬 치료로 6개월만에 혈중 남성 호르몬 수치가 증가하고 척추 골밀도가 6% 증가한다는 보고[20]가 있어, 본 연구의 남성 골다공증 환자들에서 관찰된 상대적인 남성 호르몬 저하도 치료 측면에서는 의미가 있으리라 사료된다.

최근 여성에서는 여성 호르몬이, 남성에서는 남성 호르몬이 골밀도를 유지할 것이라는 예전의 개념 대신, 양쪽 성호르몬이 뼈에 미치는 영향이 서로 달라 남녀 공통으로 양쪽 성호르몬이 모두 필요할 것이라는 개념이 지배적이다[21]. 남성에서는 골밀도의 감소가 남성호르몬의 감소보다 오히려 여성호르몬의 감소와 더 밀접한 관련이 있다는 연구와[21] 남성에서 여성호르몬 치료로 골밀도가 증가된 예가 보고되면서[22] 남성에서의 여성호르몬의 역할에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 연구에서는 혈중 Estradiol 농도를 환자중 6예에서만 측정하였으므로 외국의 보고에서처럼 골밀도에 대한 testosterone과 estrogen의 영향을 비교할 수는 없었지만, 흥미롭게도 3예에서 정상 범위의 하한가인 15 pg/ml 보다 낮은 값을 보여 estrogen 감소가 남성 골다공증의 중요 원인 요소로 작용할 수 있을 것으로 짐작할 수 있었다.

혈중 IGF-I은 영양상태, 간질환, 당뇨병 유무 등에 의해 영향을 받는데[23-25] 본 연구 대상 환자들에서는 영양문진, 일반 생화학 검사, 복부 초음파 검사 등으로 영양결핍 및 각종 질환의 이환 가능성을 쉽게 배제할 수 있었다. 혈중 IGF-I 수치의 정상 범위가 넓어, 대상 예의 대부분이 정상 범위 내에 있었으나 12예에서 1994년에 발표된[25] 한국 남성의 IGF-I 의 연령별 정상 범위의 하한가에 가까웠고, 그 중 5예에서 정상범위를 벗어나 낮은 수치를 보였다. IGF-I 이 실험실과 동물 실험에서 골의 재형성과 골량 유지에 아주 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 이후[19,23,24] 원인을 알 수 없는 남성 골다공증에서 골밀도와 IGF-I과의 밀접한 상관관계가 보고되어 일차성 남성 골다공증의 중요한 원인 중의 하나로 알려졌고[2,18,23,24] 골조직 검사상 골흡수의 증가보다 골형성이 감소된 남성 골다공증의 병인을 설명하는 중요한 요소로 보고되고 있다[24]. IGF-I이 연령에 따라 감소하지만, 본 연구 대상 환자들처럼 비교적 젊은 서구의 남성 골다공증 환자에서도 IGF-I이 감소되어 있었고 골밀도와 좋은 상관관계를 보인다는 보고[24]가 있어 연령에 따른 단순한 감소가 아님을 제시했다. 본 연구에서는 측정하지 않았지만 일차성 남성 골다공증 환자 중 IGF-I 수치가 낮은 경우 성장 호르몬을 측정해야 한다는 주장이 있었다. 최근 정상 성인 남자에서 성장 호르몬 단독 결핍증은 드물고[26] IGF-I 수치가 낮은 남성 골다공증 환자에서 성장 호르몬 조절 기능과 분비능은 정상이라는 보고[27,28]가 있어 성장 호르몬 측정의 필요성에 대한 논란

은 계속되고 있으므로 우리나라 남성 골다공증 환자들에서 이 부분에 관한 연구도 필요하리라 생각된다.

남성에서는 골교체율을 반영해 줄 수 있는 검사 방법들이 확립되지 않았지만[1,2,5-7] 골다공증을 가진 남성에서도 여성과 마찬가지로 혈중의 osteocalcin이 증가되고 소변의 hydroxyproline, cross-linked N-telopeptide 등이 증가되어 골밀도 감소와 좋은 음의 상관관계가 있다는 보고가 있었다[2,7,29]. 그러나 본 연구에서 환자들의 혈중 osteocalcin수치가 연령별 정상 범위 보다 증가된 경우는 11예였지만 소변의 Dehydroxyproline/Cr 수치가 정상범위보다 증가된 예는 1예로 일치된 결과를 보여주지는 않았다. 이와 같은 결과는 남성 골다공증이 골전환률이 다양하고 골감소의 원인도 다양한 여러가지 질환들로 이루어져 있다는 것을 암시하는 소견이라고 할 수 있다.

본 연구 대상 환자들 중에서 두 가지 이상의 원인 요소를 가지고 있는 경우가 6예 있었는데, 서구의 보고에서도 한 환자에서 여러가지 원인 요소를 보이는 경우가 많았다고 한다[1,6,7]. 그러한 현상을 설명할 수 있는 한가지 가설로서, 원인을 알 수 없는 남성 골다공증의 병인에 호르몬이나 국소 인자의 역할이 제시되었고[15,30,31] 그러한 인자들이 단독으로만 작용하지 않고 서로에게 영향을 미칠 것이라는 가설[15]이 연구되어지고 있다. 많은 관심의 대상이 되고 있는 IGF-I 에 대해서는 testosterone, estrogen의 관계에 대한 연구가 있었다. 남성 골다공증 환자에서 testosterone이 감소할수록 IGF-I이 감소한다는 보고가 있었고, 다른 한편으로는 testosterone과는 상관관계가 없고 estrogen과 상관관계가 있다고 했고[24,30,31] Rancho Bernardo 연구에서는 여성에서의 골밀도는 IGF-I과 양의 상관 관계를 보이나 남성에서는 관계가 없다고 보고했다[31]. 아직 testosterone이 IGF-I에 미치는 영향은 확립되지 않았지만 IGF-I의 뼈에 대한 역할이 성호르몬과 관련되어 있을 것으로 생각되며, 본 연구에서는 남성 호르몬, 여성호르몬과 IGF-I의 상관 관계를 규명하기는 어려웠지만 혈중 free testosterone 수치가 낮은 환자 5예 중 4예에서 낮은 혈중 IGF-I 수치를 보이는 경향이 관찰되어 앞으로의 연구가 더 필요하리라 생각된다. 또한 본 연구에서는 혈중 free testosterone수치가 감소된 5예중 4예에서 혈중 25(OH)D 수치가 낮게 관찰되는 경향을 보였는데, 여성에서는 낮은 25(OH)D 수치와 높은 sex homone binding globulin, 즉 낮은 여성호르몬 수치가 밀접한 상관 관계가 있으며[32], 여성호르몬 수치가 낮은 여성에서 Vitamin D의 치료 효과가 더 크게 관찰된다는 보고[33]가 있었다. 그러나 남성 골다공증에서는 Vitamine D와 testosterone 이 서로 영향을 주지는 못하고, 남성 골다공증의 단순한 부가적 원인 요소들인 것으로 관찰되었다는 보고[15]가 있어 이 부분에 대해서도 향후 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

남성 골다공증은 그 원인이 다양한 여러 질환의 복합체로서 아직도 가장 중요하고 효과적인 치료는 개개인의 원인을 규명하고 개별화된 치료와 예방을 하는 것이라 생각되고 있다. 그런 의미에서 남성 골다공증의 원인과 임상적 특성을 관찰하여 분석하는 연구가 꼭 필요하고, 그 연구를 바탕으로 한 치료제의 선택과 새로운 치료제의 개발, 치료 효과 분석에 의한 더 명확한 인과 관계 규명이 진행되어야 하리라 생각된다. 본 연구는 흔한 이차성 골다공증의 원인이 배제된 남성 골다공증 환자들을 대상으로 여러가지 일차성 원인 요소를 규명하려 했으나, 환자군의 숫자가 적어 전체적인 빈도나 각 원인의 빈도, 각각의 인과관계를 규명하는 데에는 제한점이 있었다. 그러나 본 연구의 남성 골다공증 환자에서 관찰된 몇가지 가능성있는 일차성 원인 요소는 앞으로 남성 골다공증의 전반적 연구 및 본 연구에서 미처 규명하지 못했던 숨어있는 나머지 원인 요소 규명에 중요한 실마리가 될 수 있으리라 사료된다.

요 약

목적 : 남성 골다공증은 여성 골다공증과는 임상적 특성 및 병인에 차이가 있으므로 남성 골다공증에 대한 집중적 연구가 필요한 실정이나, 우리나라에서는 이에 대한 연구가 거의 전무한 상태다. 특히 남성 골다공증은 일차성 골다공증과 이차성 골다공증으로 나누어지고 이차성 골다공증이 그 중 60 %를 차지하고 있어, 남성 골다공증의 원인을 규명하는 것이 치료에 중요하다. 이에 연구자들은 신체적 건강이 강조되는 특정 집단을 대상으로 일차성 남성 골다공증의 원인을 규명해 보고자 이들의 임상적 특성을 살펴보았다.

방법 : 서울의 한 기관에서 건강한 성인 남성 327명을 대상으로 골밀도 검사를 시행하여 골다공증이 의심되어 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 내분비 내과로 의뢰된 20예의 환자를 대상으로 문진, 이학적 검사, 일반

생화학 검사, 영양 평가, 여러가지 혈청 검사 및 소변 검사를 시행하여 남성 골다공증의 원인 인자들을 조사하였다.

결과 :

1) 연구대상 환자는 총 20예였고 평균 연령은 52세였고 27세에서 70세까지의 분포를 보였다. 환자들의 요추부 평균 골밀도는 0.780 g/cm2 이고 T score 는 -3.1 이었다. 대퇴부 경부의 평균 골밀도는 0.720 g/cm2 로 T score 는 -2.2 이었고 대퇴의 Ward 삼각주는 평균 골밀도 0.560 g/cm2, T score 는 -2.3 이었다.

2) 연구 대상 환자들에서 스테로이드나 다른 약물을 복용하고 있는 기왕력은 없었으며, 골절이나 골밀도에 영향을 주는 다른 동반 질환은 없었다.

3) 대상 환자들의 평균 BMI는 22.1 kg/m2 로 한국 남성의 평균치인 23.5 kg/m2 보다 낮았고 각각의 연령별 평균치보다 10 % 이상 낮은 경우는 7예였다.

4) 흡연력은 20 pack years 이상인 환자가 20예중 6예였고 하루에 알코올 60g 이상 섭취하는 예는 없었다. 가족력상 어머니가 골다공증인 예가 1예 있었다.

5) 환자들의 칼슘 섭취량은 일일 평균 621 mg 이었고 이중 400 mg 이하로 섭취하는 경우는 4예였다. 24시간 소변의 칼슘 배설량이 하루에 250 mg 이상인 경우는 5예였다.

6) 연구 대상 환자들의 혈중 25(OH) D의 평균값은 24.0 ng/ml로 12.0 ng/ml인 경우는 2예였고 불현성 저비타민 D 증에 속하는 예는 8예였으며, 혈중 free testosterone 의 평균은 14.5 pg/ml 였고 연령별 정상치 보다 낮은 수치를 가진 예는 5 예였다. IGF-I 은 평균 183.7 ng/ml 로 한국인 정상 남성의 IGF-I의 평균치인 277.0 ng/ml 보다 낮았으며 12예의 IGF-I 수치는 정상 범위내의 하한가 근처에 분포 되었고, 연령별 정상치보다는 5예에서 낮게 측정되었다

7) 혈중 osteocalcin의 평균 수치는 19.6 ng/ ml 로 정상치보다 증가된 경우는 11예이었고 소변내 Dpd/Cr 이 증가된 예는 1예였다.

8) 종합적으로 20예의 환자 중 BMI가 낮은 경우가 7예, 골다공증의 가족력이 있는 경우가 1예 있었고, 일일 칼슘 섭취량이 적은 경우가 4예, 일일 소변의 칼슘 배설량이 많은 경우가 5예였으며 Vitamin D 결핍이 2예, 혈중 free testosterone 수치가 낮은 경우가 5예, 혈중 IGF-I 이 정상치보다 낮은 경우가 5예 였다. 이중 두가지 이상의 원인 요소를 가진 경우가 6예였고, 원인 요소를 밝히지 못한 경우가 3예였다.

결론 : 이상에서 한국인 일차성 남성 골다공증의 병인으로 저체중, 불현성 저비타민 D 증, 부분적 남성 호르몬 부족, IGF-I 부족, 고칼슘뇨증 등의 다양한 원인들이 복합적으로 관련되어 발병할 것으로 사료된다. 그러나 향후 대규모의 다양한 집단에서 이차성 및 일차성 남성 골다공증의 원인 규명에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Eastell R, Boyle IT, Compaston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russell RGG, Stevenson JC: *Management of male osteoporosis : report of the UK consensus group. Q J Med 91:71-92, 1998*

2) Orwoll ES: *Osteoporosis in men. Endocrinol Metab Clin North Am 27:349-367, 1998*

3) Cooper C, Campion G, Melton LJ III: *Hip fracture in the elderly : a world-wide projection. Osteoporosis Int 2:285-289, 1992*

4) Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III: *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures : a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J one Miner Res 7:221-7,1992*

5) Marcus R, Feldman D, Edilnon Kelsey J: *Osteoporosis. P745, San Diego,Academic Press, 1996*

6) Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG: *Severe osteoporosis in Men . Ann Intern Med 123:452-460, 1995*

7) Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez JF, Osaba DE, Hernandez MV, Munoz-Gomez J: *Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Brit J Rhematol 34:936-941, 1995*

8) Vega E, Ghiringhelli G, Mautalen C, Valzacchi GR, Scaglia H, Zylberstein C: *Bone mineral density and bone size in Men with primary osteoporosis and vertebral fractures. Calcif Tissue Int 62:465-469, 1998*

9) 진동찬, 윤영석,신영신, 송호철, 박철휘, 안석주, 김석영, 최의진, 장윤식, 방병기 : 우리나라 무증상 성인에서의 신장기능 및 성인병의 발현 빈도. 대한내과학회지 *51: 614-621, 1996*

10) Mazess RB, Barden HS, Drinka PJ, Bauwens SF, Orwoll ES, Bell NH: *Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in U.S. white men. J Bone Miner Res 6:645-651, 1990*

11) Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN:

Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 144:255-263, 1996

12) John LH, Ego S: *The bone density of female twins discordant for tobacco use. N Engl J Med 330:387-392, 1994*

13) Ego S, Melton LJ, Ofallon WN, Riggs BL: *Risk factos for spinal osteoporosis in Men. Am J Med 75:977-983, 1983*

14) Pietschmann F, Breslau NA, Pak CYC: *Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. J Bone Miner Res 7:1383-1388, 1992*

15) Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk BF, Pak CYC: *Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis : Further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. Osteoporosis Int 2: 128-134,1992*

16) Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, Verbeke G, Dequeker J, Geusens P, Broos P, Bouillon R: *Age-related(Type II) femoral neck osteoporosis in Men : Biochemical evidence for both hypovitaminosis D and Androgen deficiency induced bone resorption. J Bone Miner Res 12:2119-2126, 1997*

17) Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P: *Hip fracture in elderly men : the importance of subclinical vitamine D deficiency and hypogonadism. MJA 169:138-141, 1998*

18) Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E: *Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocinol Metab 82:2386-2390,1997*

19) Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O: *Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to ocurrence of fracure in men: a prospective population-based study. Bone 22:147-151,1998*

20) Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ: *Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis : Effects of six months' treatment on markers of bone fomation, and resorption. J Bone Miner Res 12:472-478, 1997*

21) Riggs BL, Khosla S, Melton LF: *A unitary model for involutional osteoporosis : estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 13:763-773, 1998*

22) Bilezinkian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach M: *Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 339:599-603, 1998*

23) Johansson AG, Eriksen EF, Lindh E, Langdahl B, Blum WF, Lindahl A, Ljunggren O, Ljunghall S: *Reduced serum levels of growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodeling units in ididopathic osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab 82:2795-2798,1997*

24) Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, Mcmahon D, Chan F, Shane E, Lindsay R, Dempster D, Bilesian JP: *Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 82:2799-2805, 1997*

25) **정윤석, 김현만, 이은직, 정재희, 이경미, 박석원, 조흥근, 이현철, 허갑범, 박유경,김희선, 이종호 : 한국인 정상 성인에서 성장 호르몬의 분비능. 대한 내과 학회지** *47:305-312, 1994*

26) Toogood AA, ONeill PA, Shalet SM: *Beyond the somatopause : growth hornone deficiency in adults over the age of 60years. J Clin Endocrinol Metab 81:460-465, 1996*

27) Ljunghall S, Johansson AG, Burnan P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA : *Low plasma levels of insulin-like growth factor 1(IGF) in male patients with idiopathic osteoporosis. J Intern Med 232:59-64,1992*

28) Kurland E, Chan F, Vereault D, Rosen C, Bilesikian JP: *Gowth hormone axis in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin like growth factor-I. J Bone Miner Res 11:Suppl S327, 1996*

29) Zmuda JM, Cauley JA, Glynn NW: *Biochemical markers of bone metabolism are related to hip bone loss in older men. ASBMR-IBMS second joint meeting W 429, 1998*

30) Seeman E: *The dilemma of osteoporosis in men. Am J Med 98:2A76S-2A 88S, 1995*

31) Barrett-Connor E , Gruen DG: *Gender differences in Insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age : The Rancho Bernardo study. J Bone Miner Res 13:1343-1349,1998*

32) Ooms M, Lips P, Roos J, Van der Vijgh W, Popp C, Bezemer P, Bouter L: *Vitamine D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 10:1177-1184, 1995*

33) Ooms M, Roos J, Van der Vijgh W, Bouter L, Lips P: *Prevention of bone loss by vitamine D supplementation : A randomized double - blind trial. J Clin Endocrinol Metab 80:1052-1058, 1995*